

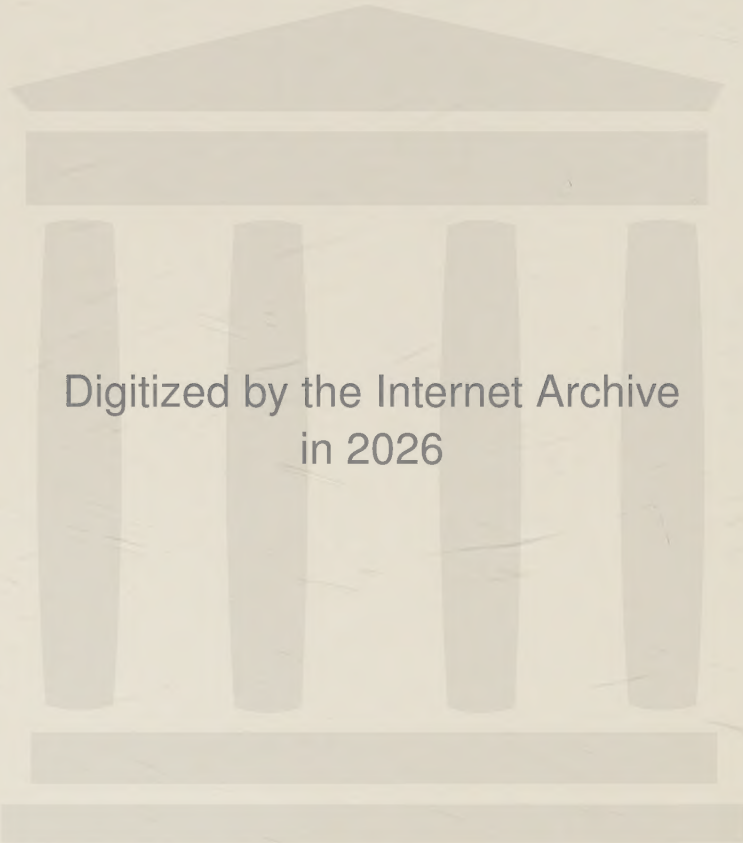
**STUDIE ZUR FRAGE DER WIRKSAMKEIT
VON PENTOXIFYLLIN
ALS THROMBOZYTENFUNKTIONSHEMMER**

MARTIN VON WACHTER

1988

Disbui. München





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554801_0109

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORSTAND: Professor Dr. N. Zöllner

Studie zur Frage der Wirksamkeit von Pentoxifyllin
als Thrombozytenfunktionshemmer

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin von Wachter

aus
München

Jahr 1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.H.Hess
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.N.Zöllner
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	28. April 1988

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen, die mir die vorliegende Arbeit ermöglicht haben.

Für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Hans Hess recht herzlich.

Herrn Dr. Andreas Mietaschk danke ich für die Hilfe bei Untersuchungen.

Für die statistische Auswertung danke ich der Firma Hoechst AG.

Ohne die jahrelange Unterstützung meiner Eltern wären Studium und Dissertation nicht möglich gewesen.

Ihnen gilt mein besonderer Dank.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	
2.1. Pathogenese der Arteriosklerose	3
2.2. Thrombozyten	5
2.3. Thrombozytenfunktionshemmer	8
3. Material und Methode	
3.1. Behandlungsablauf	11
3.2. Testsubstanzen	13
Acetylsalicylsäure	13
Pentoxifyllin	16
3.3. Patientengut	
3.3.1. Patienten der Studie I	20
3.3.2. Methodik der Studie I	20
3.3.3. Patienten der Studie II	21
3.3.4. Methodik der Studie II	23
4. Ergebnisse	
4.1. Ergebnisse der Studie I	24
4.2. Ergebnisse der Studie II	29
5. Diskussion	37
6. Zusammenfassung	41
7. Literaturverzeichnis	43

Lebenslauf des Verfassers	54
---------------------------	----

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
PGI ₂	Prostacyclin
t ¹ / ₂	Halbwertszeit
TXA ₂	Thromboxan A ₂

1. EINLEITUNG: Grundlagen der Therapie der peripheren arteriellen Verschußkrankheit

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems - speziell die arterielle Verschußkrankheit (AVK) - zeigen in allen Industrieländern eine außerordentlich hohe Morbidität, dies bereits in den mittleren Altersgruppen, und die höchste Mortalität. Sie machen etwa 50% aller Todesursachen aus, bei den 35- bis 44jährigen Menschen bereits über 20% und bei den 45- bis 55jährigen 30% (24). Rund 2% der 35- bis 44jährigen und 6% der 45- bis 54jährigen Männer haben eine periphere arterielle Verschußkrankheit. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind mit über 40% die weitaus häufigste Ursache einer Frühinvalidität (5).

Neuere Untersuchungen über die Pathogenese der Arteriosklerose - sie ist in ca. 90% der Fälle Ursache der AVK - (32,53,33) führten zu verschiedenen Möglichkeiten, primär in den ursächlichen Mechanismus oder sekundär in das Fortschreiten der Krankheit einzugreifen (33,34,35,36,9,37). Daraus entwickelte sich ein lebhaftes wissenschaftliches Interesse an neuartigen Behandlungsmethoden.

Bei Patienten mit AVK werden zur Beseitigung von Strombahnhindernissen zur Zeit folgende therapeutische Möglichkeiten angewandt (8):

- aktive gefäßchirurgische Maßnahmen wie Thrombektomie oder Gefäßtransplantation
- Katheterdilatation, Lasertechnik, Rotationskathetertechnik
- lokale oder systemische fibrinolytische Therapie

Der angiologische Arbeitskreis der Medizinischen Poliklinik und des Klinikum Josephinum München führt Katheterdilata-tionen und fibrinolytische Therapie durch. Zur Sicherung eines dauerhaften Erfolges dieser Therapiemaßnahmen ist es wichtig, durch medikamentöse Nachbehandlung eine mögliche Rethrombo-sierung und damit eine Reokklusion zu verhindern. Zu diesem Zweck sind verschiedene Thrombozytenfunktionshemmer in Ver-wendung. Am wirksamsten erwies sich bisher der Aggregations-hemmer Acetylsalicylsäure, evt. in Kombination mit Dipyrida-mol (47,9,17,72,55). Aufgrund der häufigen gastrointestinalen Unverträglichkeit der ASS ergab sich die Notwendigkeit zur Entwicklung ähnlich gut wirksamer Thrombozytenfunktions-hemmer mit geringerer Nebenwirkungshäufigkeit. So wurde in den beiden vorliegenden klinischen Studien die üblicherweise gut verträgliche, lange bekannte und erprobte Substanz Pent-oxifyllin in der Präparation Trental^R (Fa. Hoechst AG, Werk Albert-Roussel) hinsichtlich der Wirksamkeit zur Reokklusions-prophylaxe bei Patienten nach Katheterdilata-tion und lokaler Thrombolyse peripherer arterieller Stenosen und Verschlüsse mit ASS verglichen. Nachdem sich in einer ersten Studie bei Patienten mit Stenosen (Studie I) kein schlüssiger Beweis für eine zuverlässige Wirksamkeit von Pentoxifyllin erbringen ließ, wurde in einer begrenzten weiteren Studie (Studie II) bei Patienten mit langstreckigen Verschlüssen die Wirksamkeit an einem härteren Kriterium geprüft.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN DER STUDIE

2.1. Pathogenese der Arteriosklerose

Zur Ätiologie und Pathogenese der Arteriosklerose gibt es unterschiedliche Theorien.

Von vielen Autoren wird ein Zusammenhang mit einer Störung der Thrombozytenfunktion angenommen, im weiteren Verlauf kommt es zur Ausbildung einer obliterierenden Thrombose und einer mesenchymalen Reaktion. Ob nun die Thrombose der primäre Vorgang ist oder der Prozeß an der Gefäßwand beginnt oder ob es durch mehrere Faktoren gleichzeitig zur Störung in der Gefäßwand und am Thrombozyten kommt, ist noch Gegenstand der Diskussion (8,33,25,37).

Vieles deutet darauf hin, daß der primäre Vorgang in einer Thrombozytenadhäsion besteht; sie stellt das zentrale morphologische Ereignis dar, das den obliterierenden Angiopathien aller Verlaufsformen gemeinsam ist. So konnten HESS und Mitarbeiter in Versuchen an Kaninchen und Miniaturschweinen zeigen, daß unterschiedliche Stimuli wie sowohl lokale Reize durch Kälte, Noradrenalin oder stumpfe Traumen als auch systemische Reize in Form von cholesterin- oder fettreicher Nahrung, inhalierendem Rauchen, CO-Inhalationen, renovaskulärem Hochdruck oder Streptotoxin-Diabetes zunächst ausschließlich Adhäsionen von Thrombozyten hervorrufen (34). Diese Adhäsionen und im folgenden auch Aggregationen von Blutplättchen traten in sämtlichen Bereichen der Gefäßwand auf, auch auf zumindest rasterelektronenmikroskopisch unauffälligem Endothel (25,8).



Eine Thrombozytenadhäsion und -aggregation führt zu Umbaureaktionen der Gefäßwand mit Proliferation glatter Muskelzellen, Vermehrung von Bindegewebe und Ablagerung von Lipiden. Auslösender Faktor dieser Gefäßwandalteration ist die massive Infiltration der Wand mit den in den Thrombozytengranula enthaltenen Wirkstoffen, insbesondere des Thrombozytenwachstumsfaktors (63). Es entwickelt sich so ein Intimapolster. Das Thromboxan A_2 des Thrombozyten besitzt unter allen vergleichbaren bisher bekannten Substanzen die stärkste thrombozytenaggregationsfördernde und vasokonstriktorische Wirkung. Zur Erhaltung der Homöostase zwischen Gefäßwand und strömendem Blut und damit der Integrität des vaskulären Endothels steht es unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht mit dem stark aggregationshemmenden und vasodilatierenden Prostacyclin PGI_2 der Gefäßwand (8,48,49,26).

2.2. Thrombozyten

Die kernlosen, diskoiden Scheiben mit einem Durchmesser von 1-2 Mikrometer und einer Lebensdauer von 10-12 Tagen nehmen in der Pathogenese der obliterierenden Angiopathien eine Schlüsselstellung ein.

Sie enthalten folgende subzelluläre Organellen:

- Mitochondrien
- Alpha-Granula mit dem Plättchenfaktor 4, Beta-Thromboglobulin, Plättchenwachstumsfaktor, Fibrinogen und koagulatorische Faktoren V und VIII
- Speicherorganellen mit ATP, ADP, Serotonin und Calcium
- Lysosomen
- Tubuläres Transportsystem mit Calcium-Ionen, Phospholipasen und Prostaglandinsynthetasen (8,29,73,67)

Auf der Thrombozytenoberfläche haften die Gerinnungsfaktoren I, V, VII, VIII, X-XII (8).

Dies verleiht dem Thrombozyten die Eigenschaft,

- an verletztem Gefäßendothel oder an Fremdoberflächen zu haften (Adhäsion)
- sich u.a. mittels Pseudopodien auf ein Mehrfaches seines Durchmessers auszudehnen (Ausbreitung)
- auf exogene Reize hin Inhaltsstoffe der Granula freisetzen (Freisetzungsreaktion)
- sich intra- und extravasal zu Aggregaten zusammenzulagern (Aggregation)
- sich an der Retraktion des Blutgerinnsels zu beteiligen (8).

Als Auslöser dieser Reaktionen gelten viele physiologische Mediatoren wie Thrombin, Plasmin, Kollagen, Fibrinogen,

Faktor VIII, Immunkomplexe, aggregiertes Human-IgG, Blutfette, Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, Kinine, ADP, Vasopressin, Thromboxan A_2 und Viren (8,73).

Wenn die Thrombozyten am Kollagen haften oder durch exogene Faktoren stimuliert werden, bilden sie Pseudopodien aus und haften als stachelige Gebilde auf thrombogenen Oberflächen, wo sie sich zu sogenannten primären Aggregaten zusammenballen (73). Diese sind meistens reversibel und können sich unter der Wirkung des Blutstromes wieder auflösen. Wenn jedoch der Stimulus zur Adhäsion und Aggregation persistiert, kommt es zur Freisetzungsreaktion der haftenden Thrombozyten. Nun treten mit ADP und TXA_2 die endogenen Induktoren in Aktion und bewirken eine irreversible Aggregation und weitere Freisetzungsreaktionen. Die freigesetzten Substanzen, insbesondere der Plättchenwachstumsfaktor und TXA_2 entfalten nunmehr ihre Wirkung in den Thrombozyten und auch an den Zellen der Gefäßwand. TXA_2 ruft in den Thrombozyten eine Freisetzung gespeicherter Calcium-Ionen in das Zytoplasma hervor. Dort setzen sie vermehrt ADP und Serotonin frei und hemmen die Adenylat-Cyclase. Dadurch sinkt die Konzentration an cyclischem AMP (cAMP), wodurch wiederum die Aggregation und Freisetzungsreaktion gefördert wird.

In den Gefäßendothelzellen wird unter Wirkung der Prostacyclin-Synthetase aus Prostaglandin-Endoperoxiden die Substanz Prostacyclin PGI_2 synthetisiert. Es wirkt antiaggregatorisch, da es die Adenylat-Cyclase aktiviert, und stellt

einen lokalen Schutzmechanismus der Gefäßwand dar gegen die Anlagerung von Thrombozytenaggregaten. Zusätzlich entsteht durch PGI_2 eine Vasodilatation, die der von TXA_2 verursachten Vasokonstriktion entgegenwirkt (8,73,67,62).

Die Gerinnungskaskade des intrinsischen Systems, Gefäßwandreaktionen, der Blutstrom und sich weiter anlagernde Thrombozyten wirken mit ADP, Thrombin, TXA_2 , Fibrin und Thrombozytenfaktor III zu einem komplexen System zusammen, an dessen Endpunkt ein Gerinnungsthrombus entsteht.

2.3. Thrombozytenfunktionshemmer

Neben einer möglichst frühzeitigen Bekämpfung und Ausschaltung von Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hyperurikämie (65) ist es das Ziel einer Prophylaxe der Entstehung oder Progredienz einer obliterierenden Arterio-pathie, die Störung der Gefäßwand-Blut-Homöostase zu verhindern im Sinne von Maßnahmen gegen die Entstehung von Abscheidungs- und Gerinnungsthromben. Wie im vorhergehenden theoretisch begründet, kommt den Thrombozyten eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Arteriosklerose zu. Über Adhäsion und Aggregation an der Gefäßwand entsteht ein Plättchenthrombus. Dieser geht dem Gerinnungsthrombus zeitlich voraus, weshalb Antikoagulantien aufgrund ihres verspätet in der Reaktionskette ansetzenden Wirkungsmechanismus kein voller prophylaktischer Erfolg beschieden sein kann. Eine Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern, die sich wegen der sich ergänzenden Wirkungsprinzipien theoretisch anbieten würde, kann wegen der dabei deutlich erhöhten Blutungsgefahr nur in einigen wenigen besonderen Fällen empfohlen werden (38,54,40).

Antiaggregatorisch wirkende Substanzen wie die Thrombozytenfunktionshemmer können in der Prophylaxe von Thrombosen bei fortgeschrittener arteriosklerotischer Plaquebildung von großer Bedeutung sein.

Die Ausbildung von arteriosklerotischen Läsionen kann jedoch nur reduziert, aber nicht vollständig verhindert werden.

Wirkungsweisen der Thrombozytenfunktionshemmer:

a) Inhibition des Arachidonsäure-Weges

Durch Senkung der TXA_2 -Konzentration kommt es zu einer Hemmung der Aggregation und der Freisetzungsreaktion.

Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Aspirin, Indomethazin, Phenylbutazon und Sulphinpyrazon wirken über eine Inhibition der Cyclo-Oxygenase (23,47,71).

Antimalarika wie Quinacrinhydrochlorid und einige steroidale Antiphlogistika wirken über eine Inhibition der Phospholipase (57).

Imidazol, Levamisol, Dazoxiben wirken über eine Inhibition der Thromboxan-Synthetase (67,57,42,52,51;8)

b) Erhöhung der Konzentration des thrombozytären cAMP

Dadurch kommt es zur Hemmung der Adhäsion, Aggregation, Freisetzungsreaktion und Formänderung der Thrombozyten.

Die Prostaglandine PGI_2 , PGD_2 , PGE_1 sowie Adenosin und Isoprenalin erreichen dies über eine Stimulation der Adenylat-Cyclase (30,62), Dipyridamol und Fentoxifyllin über eine Inhibierung der Phosphodiesterase (50,47,22,30,43,19;8).

c) Hemmung der Produktion von Thrombin und seiner Wirkung
Orale Antikoagulantien und Heparin unterdrücken die Thrombin-Bildung und dessen Wirkung. In vitro hemmt Heparin auch den thrombusfördernden Effekt von Thrombin auf die Thrombozyten (57,8).

d) Noch nicht näher bekannte Mechanismen einiger Substanzen

- Propranolol und andere Beta-Rezeptorenblocker hemmen die Adhäsion von Thrombozyten auf Kollagen und die sekundäre Aggregation (57).
- Clofibrat und Halofenat erniedrigen die Konzentration von Serumlipiden, verlängern die Thrombozytenüberlebenszeit und inhibieren die sekundäre Aggregation (57).
- Ticlopidin hemmt primäre und sekundäre Aggregation, verlängert die Blutungszeit und erhöht bei Ratten die Thrombozytenüberlebenszeit (13,44,18,57).
- Nafazatrom stimuliert die PGI_2 -Produktion und hemmt dessen Abbau (69,75).
- Pentoxifyllin, dessen Wirksamkeit wir in den vorliegenden Studien untersucht haben, soll im Bereich der thrombozytären Effekte neben einer Erhöhung des cAMP im Thrombozyten hauptsächlich über eine Stimulation der Prostacyclinfreisetzung aus dem Gefäßgewebe wirksam werden (19;8)

Mit Unterstützung durch die Selbstschutzmechanismen der Gefäßwandendothelzellen (13,14,8) entfalten so die Thrombozytenfunktionshemmer theoretisch eine breite antithrombotische Wirkung.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Behandlungsablauf

Als Modell zur Beurteilung der antithrombotischen Wirksamkeit von Pentoxifyllin vs. ASS wurde die perkutane transluminale Katheterrekanalisation von Stenosen und die lokale fibrinolytische Therapie ("Lokale Lyse") mit anschließender Katheterdilatation bei segmentalen Verschlüssen der A.femoralis und A.poplitea gewählt. Lyse und Dilatation erfolgten durch Prof. Dr. med. Hans Hess bis März 1984 in der Med. Poliklinik der Universität München und ab 1. April 1984 in der Privatklinik Josephinum, Schönfeldstraße 16, 8000 München 22, unter Assistenz des Verfassers.

Perkutane transluminale Katheterrekanalisation:

Bei Vorliegen eines segmental stenosierten Gefäßabschnittes der A.femoralis oder A.poplitea wurde über Punktion der A.femoralis communis ein Ballon-Dilatationskatheter in Richtung auf das Strombahnhindernis eingeführt und intraluminal vorgeschoben. Am stenosierten Gefäßsegment wurde der Ballon für wenige Sekunden aufgepumpt und das stenosierende Material an die Gefäßwand gepreßt. Das wiederhergestellte freie Gefäßlumen wurde anschließend angiographisch dokumentiert.

Lokale Thrombolyse:

Bei dem von HESS entwickelten Verfahren der lokalen niedrig dosierten Thrombolyse (54) wurde bei den Patienten unter Lokalanästhesie nach Punktion der A.femoralis in der Leistenbeuge ein Führungsdraht in Richtung auf das Strombahnhindernis eingeführt. Über diesen Draht erfolgte die Einführung eines Katheters und durch Kontrastmittelinjektion wurde

dann der Anfang und, wenn möglich, auch das Ende des Verschlusses röntgenologisch dargestellt und markiert. Darauf wurde ein am Ende gerader und flexibler Führungsdraht vorsichtig in das Obturat hinein einige Millimeter weit vorgeschoben. Über diesen Draht erfolgte die Einführung des Katheters in den Thrombus.

Nach Entfernung des Drahtes wurde der Thrombus mit je 1000 E Streptokinase in 5 Minuten-Intervallen infiltriert und der Katheter jeweils vorsichtig weitergeschoben, bis wieder eine offene Strombahn erreicht war. Die Wiedereröffnung der Strombahn wurde angiographisch dokumentiert.

Verbliebene Thromben und Stenosen wurden anschließend mit dem Ballonkatheter nach GRÜNTZIG dilatiert.

Hauptzielkriterium dieser Studien war das Auftreten eines Verschlusses innerhalb der 14tägigen postoperativen Beobachtungszeit nach erfolgreicher Dilatation bzw. Lyse. Dem genauen Zeitpunkt des Reverschlusses - erfahrungsgemäß tritt er am häufigsten während der ersten 48 h auf - wurde keine Bedeutung beigemessen; ein Patient mit Reverschluß innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Eingriff wurde als Therapieversager definiert und die Behandlung mit dem Prüfpräparat beendet.

Auf die regelrechte Präparate-Einnahme wurde besonders geachtet. Nebenwirkungen wurden vom Prüfer sofort beurteilt und bei jeder Untersuchung vom Patienten erfragt, sofern nicht spontan erwähnt. Sie wurden registriert unter Bezugnahme auf nichtbestehenden/möglichen/wahrscheinlichen/ursächlichen Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

3.2. Testsubstanzen

Zur medikamentösen Rethrombosierungsprophylaxe nach lokaler Thrombolyse und Katheterdilatation erhielten die Patienten beider vorliegenden klinischen Studien im Rahmen eines randomisierten, prospektiven Doppelblindversuches über einen Zeitraum von 2 Wochen eine tägliche Medikation von entweder Pentoxifyllin (Trental^R) oder Acetylsalicylsäure. Die Testsubstanzen stellte uns die Fa. Hoechst AG Werk Albert, Wiesbaden, zur Verfügung; den Bedingungen eines Doppelblindversuches entsprechend lagen sie in jeweils gleicher Aufmachung vor.

In Studie I lag die Einnahmeperiode ab 1. Tag vor bis 14 Tage nach dem Eingriff, die Patienten erhielten 4x1 Dragée pro Tag mit 400 mg Pentoxifyllin in retard-Form oder 250 mg ASS.

In Studie II wurden ab 2. Tag vor bis 14 Tage nach dem Eingriff den Patienten Dragées zur oralen Einnahme zweimal täglich morgens und abends mit oder nach den Mahlzeiten verabreicht. Sie enthielten entweder 600 mg Pentoxifyllin in retard-Form mit verzögerter Wirkstofffreisetzung oder 500 mg ASS.

Acetylsalicylsäure

Diese seit dem Jahre 1900 bekannte Substanz wurde 1952 von dem amerikanischen Praktiker Craven als herzhinfarktverhütendes Medikament verschrieben. Diese Anwendung,

die damals nicht ernst genommen wurde, findet heute große Beachtung (11). Der Wirkungsmechanismus, die Hemmung der Prostaglandinsynthese, ist seit 1979 bekannt.

ASS ist eine schwache Säure mit pK_A 3,5. Bei physiologischem pH ist sie daher zu 99,9% als Anion vorliegend. Sie ist regelmäßig in Salicylsäure (SS) hydrolysiert, ihre $t^{1/2}$ beträgt 15-20 Minuten (47). Obwohl ASS und SS den gleichen analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Effekt aufweisen, kann nur ASS die Cyclo-Oxygenase inhibieren. SS kann die irreversible Hemmung der Cyclo-Oxygenase durch ASS sogar kompetitiv inhibieren (47,63).

Die antiaggregatorische Wirkung der ASS besteht in einer irreversiblen Hemmung der Cyclo-Oxygenase des Thrombozyten. Die ASS wirkt aber auch auf die Cyclo-Oxygenase der Gefäßendothelzellen, was dort zu einer verminderten Synthese von antithrombotischem Prostacyclin führt. Daß es dennoch zu einer deutlichen antiaggregatorischen Wirkung kommt, liegt daran, daß sich die Fähigkeit der Endothelzellen, neue Cyclo-Oxygenase zu synthetisieren, rasch regeneriert, während die Thrombozyten nur verschwindend kleine Mengen von Proteinen synthetisieren können. Die Wirkung der Cyclo-Oxygenase-Hemmung im Thrombozyten hält darum für die Lebensdauer der Thrombozyten (10-12 Tage) an (15,8). Dieser Umstand erklärt es, daß bereits eine einmalige Gabe von ASS einen Defekt der Thrombozytenfunktion für mehr als eine Woche hervorrufen kann.

Die Pharmakokinetik der ASS wird von der Dosisform und der Anwesenheit von Nahrung im Magen-Darm-Trakt beeinflusst.

Nach peroraler Einnahme wird die Maximalkonzentration im Plasma während der ersten Stunde erreicht. Die Konzentration im Blut ist bei gefülltem Magen-Darm-Trakt geringer und der Effekt von ASS ist demzufolge verzögert (63).

Die thrombosehemmende Wirkung der ASS ist durch eine Reihe sorgfältig angelegter klinischer Studien gesichert (39,16,74,12,58,40,41,20,76;8).

In vielen Studien wurde versucht, die optimale Dosis zu bestimmen (6,28). Die Dosis soll hoch genug sein, um die Cyclo-Oxygenase der Thrombozyten zu hemmen und gleichzeitig niedrig genug, um die PGI₂-Produktion nicht nachhaltig zu beeinträchtigen. Die neuesten Daten führen zu der Annahme, daß die Dosis von ca. 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag diesen Effekt erreicht (74,8). Andererseits wurde in verschiedenen Studien (16,12,58,41) nachgewiesen, daß die antithrombotische Wirksamkeit der ASS in der sekundären Prävention des Myokardinfarktes, bei der cerebralen Ischämie und der Reverschlußprophylaxe nach arteriellen Eingriffen zuverlässig erst ab täglichen Dosen von mindestens 1000 mg/d nachweisbar ist.

Kontraindikationen bezüglich der Behandlung mit ASS sind Ulcera im Gastrointestinaltrakt, eine akute Gastritis oder Gastroenteritis und die kurz zurückliegende anamnestische Angabe einer derartigen Erkrankung.

Die häufigsten Nebenwirkungen von ASS sind gastrointestinale Beschwerden und Magenblutungen. ASS reizt die Magenschleimhaut, wo sie die Cyclo-Oxygenase inhibiert und so die Produktion von Prostacyclin, einem an den Parietalzellen

vermittelnden Hemmstoff der Magensäure-Sekretion, erniedrigt (27,8).

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin wurde in den Forschungslaboratorien der Fa. Hoechst AG im Werk Albert-Roussel synthetisiert und ist seit vielen Jahren unter der Präparatbezeichnung Trental^R in breiter klinischer Verwendung.

Chemisch ist es ein trisubstituiertes Xanthinderivat, das sich strukturell von Koffein oder Theobromin durch Substitution an einer Bindungsstelle unterscheidet (60,19). Pentoxifyllin liegt vor als weißes, geruchloses, kristallines Pulver von bitterem Geschmack; es ist in Wasser zu 77 mg/ml bei 25°C und in Alkohol zu 63 mg/ml bei 22°C löslich. Sein pKA-Wert beträgt 0,28. Pentoxifyllin wurde in therapeutisch üblicher Form von retard-Dragees mit verzögerter Wirkstofffreigabe verwendet, jedes Dragée enthält 140-150 mg Saccharose (19). In ungelöstem Zustand ist die Substanz stabil.

Die Pharmakologie von Pentoxifyllin ist komplex und die Wirkungsweise nicht vollständig geklärt. Es hat sich in langjähriger therapeutischer Anwendung als insgesamt durchblutungsfördernde Substanz erwiesen mit hämorrheologischen, plättchenaggregationshemmenden und hämostaseologischen Ansatzpunkten.

- Hämorrheologische Wirkungen:

Pentoxifyllin scheint zu einer Erhöhung der Erythrozytenflexibilität und einer dadurch bedingten Abnahme der

Vollblutviskosität zu führen (19). Der Mechanismus hierfür liegt offenbar in einer Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration, was zu einer erhöhten Proteinphosphorylierung führt, die wiederum die Fähigkeit der Erythrozyten zur Erhaltung ihrer Unversehrtheit fördert und einen Schutz vor membranschädigenden Hämolyseereizen bietet. Studien über die Erythrozytenflexibilität und die kapilläre Muskeldurchblutung von Patienten mit peripherer AVK dokumentieren dies vor allem im Bereich der Extremitäten mit initial schweren Durchblutungsstörungen (2,3,21).

- Plättchenaggregationshemmende Wirkungen:

Pentoxifyllin zeigte an Patienten mit peripherer Gefäßerkrankung eine deutliche Verbesserung der pathologisch veränderten Plättchenreaktivität. Die Thrombozytenaggregation und die gesteigerten Freisetzungsreaktionen wurden gehemmt (46). In vitro stimuliert es die Synthese und Freisetzung von PGI_2 aus menschlichem Gefäßgewebe; über eine Inhibition der cAMP-Phosphodiesterase in den Plättchenmembranen, was zu einem Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration führt, kommt es zu einer Hemmung der Cyclooxygenase und somit zu einer reduzierten Synthese von Thromboxan A_2 . Die klinische Bedeutung dieser Effekte ist letztlich nicht geklärt. Es wird vielfach behauptet, daß die Wirkung von Pentoxifyllin auf die Thrombozyten in vivo hauptsächlich über die Stimulation der Prostacyclinfreisetzung aus dem Gefäßgewebe zustandekämen (19).

- Hämostaseologische Wirkungen:

Pentoxifyllin reduziert die Plasmafibrinogen-Konzentration und steigert die fibrinolytische Aktivität. Dadurch wird das gerinnungshemmende Potential erhöht. Die Wirkung ist reversibel, bisher liegen keine Berichte darüber vor, daß dies bei Patienten unter therapeutischen Dosen zu merklicher Blutung führte (65,19).

Nach oraler Gabe wird Pentoxifyllin rasch und nahezu vollständig resorbiert. Der Wirkstoff durchläuft allerdings einen ausgedehnten first-pass-Metabolismus in der Leber; ungefähr 10-30% einer Pentoxifyllindosis in retard-Dragee-Form erreichen den systemischen Blutkreislauf unverändert. Das Plasmamaximum tritt im Verlauf einer Stunde auf, wobei sich allerdings eine große Variationsbreite innerhalb eines größeren Patientengutes ergab. Die Elimination erfolgt über Metabolisierung in Leber und Erythrozyten innerhalb von 24 h nahezu vollständig (95%) (19).

Überwiegendes Anwendungsgebiet von Pentoxifyllin ist die Behandlung der Claudicatio intermittens. Ergebnisse aus gut angelegten, kontrollierten klinischen Studien zeigten, daß es bei der Verlängerung von initialen (erträglichen) und absoluten (unerträglichen) Claudicatio-Gehstrecken wirksamer als Placebo bzw. auch andere herkömmliche Thrombozytenfunktionshemmer ist (21,4,70,64,1,61,66,69). In der langfristigen Rezidivprophylaxe nach chirurgischen Gefäßimplantationen konnte in einer großangelegten Studie eine signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber herkömmlichen

Antiaggregantien nachgewiesen werden (45), eine andere Studie ergab im Vergleich mit ASS eine gleichermaßen wirksame Rezidivprophylaxe mit Pentoxifyllin (59).

Daneben wird Pentoxifyllin in der Behandlung der akuten und chronischen cerebrovaskulären Insuffizienz eingesetzt. Kontrollierte klinische Studien konnten hier eine signifikante Senkung der Rezidivrate ischämischer Episoden nachweisen (56,31;19).

Nebenwirkungen, die ein Absetzen des Präparates erfordern, treten bei weniger als 5% aller Patienten auf. Sie betreffen im allgemeinen den Gastrointestinaltrakt und das Zentralnervensystem. Pentoxifyllin in retard-Form rief bei 1-3% der Patienten klinischer Studien Dyspepsie, Übelkeit und Erbrechen hervor, etwa 2% der Patienten klagten über Schwindel.

Kontraindiziert ist Pentoxifyllin bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Xanthinderivate.

3.3. Patientengut

3.3.1. Patienten der Studie I

In dieser klinischen Vergleichsstudie wurden 50 Patienten mit perkutaner transluminaler Rekanalisation von Stenosen (n=44) und kurzen Verschlüssen (n=6) im Femoro-Popliteal-Bereich zur Reokklusionsprophylaxe mit Pentoxifyllin oder ASS behandelt.

Es wurden vorwiegend Patienten mit Stenosen aufgenommen mit einer Bestandsdauer von 1 Monat bis 2 Jahren; in jeder Behandlungsgruppe befanden sich außerdem 3 Patienten mit einem Verschluß einer Länge bis 2 cm.

3.3.2. Methodik der Studie I

Die Versuchsplanung zeigt keinen wesentlichen Unterschied zu Studie II. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom Tag vor der Operation bis zum 14. Tag post OP. Neben den allgemeinen und anamnestischen Daten wurden Risikofaktoren, Begleitmedikation und Nebenwirkungen erfaßt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit sollte vor, während und 14 Tage nach dem Eingriff eine Angiographie erstellt werden. Weitere Parameter waren Gefäßgeräusche, Pulstastung und Dopplerdruck in gleicher Weise wie in Studie II.

Der arterielle Eingriff bestand in einer Gefäßdilatation, alle Eingriffe wurden von Prof.Dr.H. Hess vorgenommen.

3.3.3. Patienten der Studie II

Es war vorgesehen, die Studie mit insgesamt 20 auswertbaren Beobachtungsfällen (jeweils 10 pro Behandlungsverfahren) abzuschließen. So wurden im Zeitraum von Februar 1985 bis Juli 1987 22 Patienten aufgenommen, von denen 2 wegen primär nicht durchführbarer Lyse des arteriellen Verschlusses als "drop out" nicht weitergeführt werden konnten (Nr.5 und 21).

Aufgenommen wurden männliche und weibliche Patienten ab einem Alter von 40 Jahren mit segmentalen Verschlüssen im Femoro-popliteal-Bereich, Bestandsdauer unter 6 Monaten und laut klinischem Befund (Palpation, Auskultation, Dopplersonographie) intakter übergeordneter Beckenetape sowie mit einer Indikation zur Durchführung einer Rekanalisation mittels lokaler Thrombolyse mit eventuell abschließender Katheterdilatation. Die Länge des durch PTA zu eröffnenden Verschlusses sollte 15 cm nicht überschreiten.

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewandt:

- Dekompensierte Herz-Kreislauf-Insuffizienz
- Schwere Angina pectoris
- Schwere Herzrhythmusstörungen
- Akute ischämische Ereignisse (cerebral, kardial, peripher)
- Schwere Hypertonie
- Deutlich erhöhter Hämatokrit (über 50%)
- Schwere Störungen der Lungen-, Leber- und Nierenfunktion
(ab Kreatinin 1,5 mg/dl, Kreatinin-Clearance 60 ml/m)

- Allgemeinoperationen in den vorangegangenen 6 Monaten
- Früherer Eingriff im gleichen Gefäßabschnitt
- Ulcera des Magen-Darm-Traktes, akute oder ehronische Gastritis
- Hämorrhagische Diathese
- Neoplasma
- Akute Infektion
- Geistige oder körperliche Behinderung, die eine regelrechte Durchführung der Behandlung einschränkt
- Empfindlichkeit gegenüber Methylxantinen oder ASS
- Dauerbehandlung mit Substanzen, die die Beurteilung des Behandlungserfolges erschweren (z.B. Antikoagulantien, Heparin, Dipyridamol, Sulphinpyrazon, Vasoaktiva, Kortikosteroide). Solche Substanzen mußten mindestens 14 Tage vor Aufnahme in die Studie abgesetzt worden sein.

Erlaubte Komedikationen:

Dauerbehandlung in Erhaltungsdosis mit Digitalis-Glykosiden, Antihypertonika, Antidiabetika, Antiarrhythmika.

Studienansatz: Doppelblinde, randomisierte, prospektive Pilot-Vergleichsprüfung von Trental 600^R versus ASS mit n=20 Patienten (10/10). Die Patienten wurden grundsätzlich über einen Zeitraum von 14 Tagen nach dem Eingriff behandelt und beobachtet, bei Auftreten einer Rethrombosierung oder Reokklusion endete die Behandlungsperiode mit diesem Zeitpunkt.

Vor endgültiger Aufnahme in die Studie wurde der Patient über die Therapieverfahren informiert und sein Einver-

ständnis zur Teilnahme eingeholt. Der Patient konnte jederzeit auf Wunsch oder nach Ermessen des Arztes aus der Studie ausscheiden. Die Untersuchungen standen in Einklang mit der Deklaration von Helsinki, revidierte Fassung Tokio 1975.

3.3.4. Methodik der Studie II

Vor Aufnahme in die Studie erfolgte eine eingehende klinisch-angiologische Untersuchung und Anamnese des Patienten. Weitere Untersuchungen erfolgten während und unmittelbar nach dem Eingriff, am 1., 2. und am 14.Tag nach dem Eingriff.

Folgende Untersuchungen wurden vorgenommen:

Vor dem Eingriff:

- Serien-Angiographie, Auswertung aller Angiographien nach dem semiquantitativen Score nach BOLLINGER et al. (10)
- Pulstastung (A.fémoralis, poplitea, tibialis posterior, dorsalis pedis), Beurteilung nach deutlich/abgeschwächt/nicht palpabel.
- Gefäßgeräusche (Leiste, Oberschenkelinnenseite, Kniekehle), Beurteilung nach vorhanden/nicht vorhanden.
- Knöchel-Arm-Drucke mittels Doppler-Sonographie (A.radialis, tib.post.,dors.ped.)

Während des Eingriffs:

- fortlaufende angiographische und Abstrom-Kontrolle

Direkt nach dem Eingriff, am 1., 2.und 14.Tag wurden jeweils sämtliche oben angeführten angiologischen Kontrollen durchgeführt, lediglich das Angiogramm wurde nur am 14.Tag bzw. bei Reversschluß nach Abbruch der Behandlung durchgeführt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisse der Studie I

- Anamnese und Diagnose:

In der Trental-Gruppe (24 Patienten) und der ASS-Gruppe (26 Patienten) ergaben sich bezüglich der anamnestischen und diagnostischen Daten der Patienten keine signifikanten Unterschiede, so daß beide Gruppen als vergleichbar angesehen werden konnten (p kleiner als 0,05).

	<u>Trental</u>	<u>ASS</u>
Geschlecht männl./weibl.	18/6	18/8
Alter (Jahre)	62,7 $\pm$ 8,6 (44-82)	68,2' $\pm$ 10,7 (46-77)
Körpergröße (cm)	167,0 $\pm$ 8,3	169,4 $\pm$ 8,4
Körpergewicht (kg)	69,2 $\pm$ 10,5	73,0 $\pm$ 10,2

Risikofaktoren:

Diabetes mellitus	6	7
Hypertonie	13	13
Hyperlipidämie	12	8
Hyperurikämie	5	3
Trauma	0	0
Raucher	15	12
Stadium nach Fontaine		
IIa	5	5
IIb	16	16
III	2	0
IV	1	4
keine Angabe	0	1
Gehstreckenleistung (m)	171 (20-500)	103 (20-500)
Limitierendes Bein re/li	17/7	11/15

- Rezidivhäufigkeit:

Bei allen Patienten wurde eine Katheterdilatation durchgeführt.

Angiographische Befunde:

Eine Kontrollangiographie konnte nicht bei allen Patienten durchgeführt werden. So lagen bei 6 Patienten der Trental-Gruppe und bei 7 Patienten der ASS-Gruppe keine angiographischen Befunde als Verlaufskontrolle vor.

Bei 2 Patienten aus der Trental-Gruppe wurde eine Reokklusion festgestellt; bei allen anderen Patienten mit angiographischem Befund wurde die Arterie als offen bewertet, wobei auch hier noch Wandunregelmäßigkeiten bzw. Reststenosen bis zu 50% festgestellt wurden.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Angiographie 14 Tage nach dem Eingriff:

Beurteilung	<u>Trental</u>	<u>ASS</u>
Normal	3	3
Wandunregelmäßigkeiten	7	6
Reststenosen bis 50%	6	10
Reverschluß	2	0
keine Angiographie	6	7

Dopplerdruck-Messung:

Neben der Angiographie wurde die Dopplerdruck-Messung als Beleg der Wirksamkeit durchgeführt. Speziell in den Fällen,

in denen keine angiographischen Befunde möglich waren, wurde die Dopplerdruck-Messung zur Bewertung herangezogen.

Der Blutdruck (A.radialis) erniedrigte sich in beiden Gruppen, wobei die Senkung unter Trental signifikant war.

RR systolisch	<u>Trental</u> (n=21)	<u>ASS</u> (n=25)
vor Eingriff	163 $\pm$ 31	164 $\pm$ 25
nach Eingriff	150 $\pm$ 26	155 $\pm$ 26
Differenz	14 $\pm$ 24	9 $\pm$ 22

Aus den Blutdruckwerten wurde als Maßzahl für die Bewertung des Behandlungserfolges der poststenotische Druckgradient bestimmt. Hierfür wurde pro Untersuchungszeitpunkt die Differenz A.radialis-Maximum A.tib.post./A.dors. ped. gebildet.

Für das operierte Bein führte dies zu folgender Häufigkeitstabelle bezüglich des Druckgradienten am 14. Tag post op in den beiden Behandlungsgruppen:

Druckgradient G	<u>Trental</u>	<u>ASS</u>
14 Tage post op. (mm Hg)		
G kleiner als -40	0	1
G zwischen 0 und -40	13	10
G zwischen 0 und +40	3	10
G größer als +40	6	5
keine Angaben	2	0

Bei den 11 Patienten mit Druckgradient mehr als +40 mm Hg (Stenose-oder Verschluß-Verdacht) wurde in 7 Fällen durch die Angiographie die Arterie als offen bestätigt, bei

2 Patienten (Trental-Gruppe) lag ein Reverschluß vor und bei den 2 weiteren Patienten kein angiographischer Befund erhoben worden (Pat.Nr.44, ASS-Gruppe, Gradient 65 mmHg: ein Kontrollangiogramm in einem anderen Krankenhaus zeigte die dilatierte Stelle als offen; Pat.Nr.33, Trental-Gruppe, Gradient 50 mmHg: Gehstreckenzunahme von 50m auf 500m!)

Einen Vergleich der Druckgradienten sofort und 14 Tage nach der Operation zeigt die folgende Tabelle:

	<u>Trental</u>	<u>ASS</u>
verschlechtert	6	7
unverändert/verbessert	6	8
keine Angabe möglich	12	11

Ein Vergleich der angiographischen Befunde und der Dopplerdruck-Messung läßt auf eine geringe Validität der in dieser Studie durchgeführten Dopplersonographie schließen, so daß diese auch als Kriterium für die Verlaufskontrolle nicht sinnvoll erscheint. So zeigte z.B. schon vor der Operation Pat. Nr.25 einen negativen Druckgradienten, während bei anderen Patienten trotz Gradienten von 50 mmHg und mehr die betreffenden Arterien als offen zu bewerten waren. Darüber hinaus wurde die Dopplerdruck-Messung nur bei etwa 50% der Patienten durchgeführt. Lediglich zur annäherungsweisen, individuellen Therapieerfolgsbeurteilung können die Dopplerdruck-Werte der meisten Patienten verwendet werden.

Druckgradienten bei Patienten ohne Angiographie:

Bei 13 Patienten (7 ASS, 6 Trental) wurde kein angiographischer Befund erhoben. Die Druckgradienten 14 Tage nach dem Eingriff deuten an, daß bei 3 Patienten der ASS-Gruppe und bei 1 Patienten der Trental-Gruppe möglicherweise eine Stenose oder ein Verschluß vorliegt. Bei einem Patienten der Trental-Gruppe konnte am 14. Tag p.o. keine Doppler-Untersuchung durchgeführt werden.

Pat.Nr.	Beh.-Gruppe	Gradient (mmHg)
2	ASS	10
29	ASS	25
44	ASS	65
33	Trental	50

Bei Pat.Nr.44 zeigte ein Kontrollangiogramm in einem anderen Krankenhaus die dilatierete Stelle als offen.

Bei den übrigen Patienten lagen die Druckgradienten am 14.Tag post op. im negativen Bereich, so daß angenommen werden kann, daß das Gefäß offen war.

Pulstastung:

Ebenfalls ein Parameter für die Wirksamkeit der Prüfpräparate ist die Tastbarkeit der Pulse. Im folgenden ist die Tastbarkeit des Pulses 14 Tage nach dem Eingriff dargestellt:

	normal	abgeschwächt	nicht palpabel
	<u>Trental/ASS</u>	<u>Trental/ASS</u>	<u>Trental/ASS</u>
A.femoralis	22/26	0/0	0/0
A.poplitea	16/23	5/3	1/0
A.tib.post.	10/10	4/6	3/10
A.dors.ped.	10/15	4/4	8/7

Für 2 Patienten aus der Trental-Gruppe lagen keine Werte vor.

Auch hier zeigte sich, wie bei der Dopplersonographie, daß die Pulstastung für sich allein genommen kaum als verlässliches Kriterium für das Vorliegen einer Stenose oder eines Verschlusses genommen werden kann. So war z.B. bei einem Patienten der Puls der A.tib.post. und A.dors.ped. vor der Operation normal tastbar, obwohl eine Stenose vorlag, andererseits waren bei ca. einem Drittel der Patienten diese Pulse 14 Tage nach der Operation nicht tastbar, obwohl das Gefäß offen war.

Gefäßgeräusche:

Bei den Gefäßgeräuschen an der Leiste und an der Innenseite des Oberschenkels zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen und zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten keine gravierenden Unterschiede. Allein bei den Gefäßgeräuschen in der Kniekehle waren gewisse Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Verlauf erkennbar.

Gefäßgeräusche vor und 14 Tage nach dem Eingriff:

		<u>Trental</u>	<u>ASS</u>
		nein / ja	nein / ja
Leiste	vor	11 / 12	13 / 13
	nach	10 / 12	12 / 14
Oberschenkel	vor	9 / 14	12 / 14
	nach	11 / 11	11 / 15
Kniekehle	vor	17 / 6	25 / 1
	nach	19 / 3	18 / 8

- Verträglichkeit:

Bei insgesamt 11 Patienten (ASS: 8, Trental: 3) traten Begleiterscheinungen auf.

Die 3 Patienten in der Trental-Gruppe litten unter Magenbeschwerden, Magendrücken und Völlegefühl; die 8 Patienten der ASS-Gruppe gaben folgende Begleiterscheinungen an:

Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Obstipation, Magendruck, Schmerzen im Oberbauch, Magenschmerzen, Hautexanthem und Arzneimittlexanthem. Bei einem Patienten der ASS-Gruppe mußte bei sicherem Kausalzusammenhang wegen anhaltender Magenschmerzen die Behandlung abgebrochen werden.

- Vorzeitiger Abbruch:

Die Prüfung wurde bei 2 Patienten vorzeitig beendet.

Bei einem Patienten der ASS-Gruppe kam es wegen Nebenwirkungen (Magenschmerzen, s.o.) 2 Tage vor Studienende zum Abbruch.

Ein Patient der Trental-Gruppe erschien nicht mehr zur Kontrolle 14 Tage nach dem Eingriff. Einige Monate später gab er an, während der Medikamenteneinnahme beschwerdefrei gewesen zu sein.

4.2. Ergebnisse der Studie II

Die statistische Auswertung ergab bei der geringen Fallzahl (10/ eine begrenzte Aussagekraft, so ließ sich bezüglich des Hauptkriteriums der Rezidivhäufigkeit eine Wahrscheinlichkeit von 64% errechnen ($p=0,36$).

- Anamnese und Diagnose:

Hinsichtlich anamnestischer und diagnostischer Daten konnten die beiden Behandlungsgruppen als vergleichbar angesehen werden. Die nachfolgenden Tabellen fassen die entsprechenden statistischen Kenngrößen zusammen und stellen die Einzeldaten dar.

	<u>Trental</u>	<u>ASS</u>
Alter (Jahre)	64,3 $\pm$ 11,4 (43-78)	66,9 $\pm$ 11,4 (48-82)
Größe (cm)	166,8 $\pm$ 10,4	164,9 $\pm$ 6,9
Gewicht (kg)	67,6 $\pm$ 12,5	66,4 $\pm$ 11,4
Geschlecht männlich/weiblich	5/7	6/4
Dauer der Erkrankung (Monate)	7,3 $\pm$ 6,6	5,1 $\pm$ 6,8
Stadium nach Fontaine	IIa 1 IIb 10 III 0 IV 1	1 7 1 1
Geschätzte Gehstrecke (m)	160,8 $\pm$ 147,9	119,0 $\pm$ 140,4
Limitierendes Bein re/li	6/6	4/6
Länge der Obliteration (cm)	6,3 $\pm$ 2,5	6,0 $\pm$ 3,0

Bei 2 Patienten (Trental-Gruppe) war die lokale Lyse primär nicht erfolgreich, sie wurden im Anschluß nicht weiter untersucht und schieden für die Auswertung aus.

Verteilung der Begleitkrankheiten und Risikofaktoren:

	<u>Trental</u>	<u>ASS</u>
Diabetes mellitus	5	2
Hypertonie	5	5
Koronare Herzkrankheit	4	2
Herzinsuffizienz	5	1
Cerebrovaskuläre Insuffizienz	0	1
Venenerkrankungen	3	3
Hyperlipidämie	8	5
Hyperurikämie	1	1
Arthrosis	1	3
Rheuma	1	0
Asthma	1	0
Raucher	7	7
Gastritis (nicht aktuell)	1	1

- Rezidivhäufigkeit:

Für die Bewertung der Reokklusionsprophylaxe standen aus jeder Behandlungsgruppe 10 Patienten zur Verfügung.

In der Trental-Gruppe kam es zu 6 Reverschlüssen, in der ASS-Gruppe hingegen traten nur 3 Rezidive auf. Sie wurden alle angiographisch gesichert.

Die abschließende Auswertung der Angiographien aller Patienten nach dem semiquantitativen BOLLINGER-Score (10) ergab folgende Resultate bezüglich des Rethrombosierungsgrades der einzelnen Patienten: (A.fem.sup. am OP-Bein) n

Trental-Gruppe

Pat.Nr.	präoperativ	peroperativ	postoperativ
2	13003	00023	00003
3	13003	00003	00003
6	13000	00002	13000 (Verschluß)
7	13003	00003	13003 (Verschluß)
11	13003	00040	00003
15	13022	00003	13000 (Verschluß)
17	13002	00032	00002
18	13003	00033	13003 (Verschluß)
20	13003	00030	15000 (Verschluß)
22	13003	00023	13003 (Verschluß)

ASS-Gruppe

1	13003	00022	13002 (Verschluß)
4	13003	00003	15002 (Verschluß)
8	13030	00030	00040
9	13000	00030	00003
10	13003	00503	13003 (Verschluß)
12	13003	00003	00003
13	13030	00030	00030
14	13003	00003	00003
16	13003	00033	00033
19	13002	00030	00002

Außer wenigen, wohl im einzelnen Patienten begründeten Verschiedenheiten ließ sich im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen neben der unterschiedlichen Rezidivhäufigkeit kein wesentlicher Unterschied in der Gefäßlumen-einengung: des behandelten Gefäßabschnittes nachweisen; dies galt auch für die übrigen Gefäßregionen.

- Gefäßpalpation, -auskultation und Dopplerdruck-Messung:

Aufgrund der Heterogenität des untersuchten Patientengutes hinsichtlich des Gefäßzustandes sowie aufgrund der hohen Rezidivrate und somit stark reduzierter Stichproben zu den Nachuntersuchungszeitpunkten waren die Daten zur Gefäßpalpation, -auskultation und Dopplerdruck-Messung nur zu diagnostischen Zwecken im Einzelfall zu verwenden. Eine weiterführende Statistik erschien wenig sinnvoll.

- Therapieabbrüche:

Bei sicher festgestelltem Reverschluß und gleichzeitig bestehender Indikation zur Lyse-Wiederholung wurde die Behandlung mit der Prüfsubstanz und die Nachuntersuchungen vorzeitig beendet. Dies führte bei 7 von 20 Patienten zum vorzeitigen Therapieabbruch. Ein 8. Abbruch erfolgte wegen eines akuten Ulcus duodeni.

- Nebenwirkungen, interkurrente Erkrankungen:

Bei jeweils 1 Patienten aus jeder Behandlungsgruppe traten Nebenwirkungen auf: Ein Patient der Trental-Gruppe litt vom 10. - 14. Behandlungstag an Durchfällen, der Zusammen-

hang mit der Prüfsubstanz wurde als unwahrscheinlich eingestuft; Gegenmaßnahmen oder Behandlungsabbruch waren nicht erforderlich. Ein Patient der ASS-Gruppe verspürte am 8. und 9. Behandlungstag plötzliche Magenschmerzen und hatte Teerstuhl, die daraufhin durchgeführte Gastroskopie ergab ein blutendes Ulcus duodeni; die Medikation wurde abgesetzt und H₂-Blocker gegeben.

Als interkurrente Erkrankung wurde bei einem Patienten der Trental-Gruppe im Anschluß an Lyse und Dilatation bei Schmerzen im rechten Vorfuß eine livide Verfärbung der Großzehe mit Verdacht auf Mikroembolie registriert.

5. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Studie war es, die antithrombotische Wirkung von Pentoxifyllin im Vergleich mit dem bereits anerkannten Aggregationshemmer Acetylsalicylsäure zu prüfen und dessen Verträglichkeit festzustellen, soweit dies bei zweiwöchiger Einnahme möglich war.

Bei den Patienten der Studie I kam es unter 37 angiographisch gesicherten Befunden zu 2 Reverschlüssen in der Pentoxifyllin-Gruppe, in der ASS-Gruppe waren alle behandelten Gefäße offengeblieben. Reststenosen bis zu 50% waren bei 6 von 18 Patienten der Pentoxifyllin-Gruppe gegenüber 10 von 19 Patienten der ASS-Gruppe vorhanden. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant, aber es deutet sich eine gegenüber ASS geringere Wirksamkeit von Pentoxifyllin im Bereich der Verschlußprophylaxe an.

6 von 10 in Studie II mit Pentoxifyllin behandelten Lyse-Patienten erlitten einen Reverschluß, gegenüber 3 von 10 mit ASS behandelten Patienten. Diese doppelte Anzahl der Verschlußrezidive in der Pentoxifyllin-Gruppe läßt zwar berechtigte Zweifel an der Wirksamkeit von Pentoxifyllin aufkommen, der Unterschied ist aber nicht als signifikant (p kleiner als 0,05) zu werten, da diese Aussage bei diesem Verschlußverhältnis aufgrund der geringen Fallzahl keine gesicherte statistische Grundlage aufweist ($p=0,36$).

Auch wenn angesichts der geringen Fallzahl von jeweils 10 Patienten keine verlässliche Aussage möglich ist, deutet sich hier eine gering ausgeprägte Wirksamkeit von Pentoxifyllin in dieser Indikation an, zumindest im Vergleich mit der Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure.

Bezüglich der Nebenzielkriterien wie Pulstastung, Stenosegeräusche und Dopplerdruck-Messung zur Durchgängigkeitskontrolle konnten die erhobenen Befunde nur zur individuellen Verlaufskontrolle im Einzelfall herangezogen werden, eine vergleichende Beurteilung der Behandlungsgruppen erschien bei Studie II vor allem wegen der geringen Zahl der Befunde und bei der Studie I hauptsächlich aufgrund der Inkongruenz der Befunde bei den einzelnen Patienten wenig sinnvoll.

Eine Erweiterung der Fallzahl in der Studie II zur Erhöhung der Aussagekraft von 64 % erschien wegen der hohen Reverschlußrate in der Pentoxifyllin-Gruppe ethisch nicht verantwortbar.

Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigten sich bei ASS deutliche Nachteile gegenüber Pentoxifyllin; so kam es in Studie II bei einem ASS-Patienten zu einem blutenden Ulcus duodeni und in Studie I bei 8 ASS-Patienten zu Magenbeschwerden gegenüber 5 Pentoxifyllin-Patienten.

Im Jahre 1986 wurde unter gleichen Bedingungen wie in Studie II die Substanz Nafazatrom im Vergleich mit ASS getestet, wobei sich signifikante Unterschiede zugunsten von ASS ergaben. Bei einer Fallzahl von 20 Patienten (9 Nafazatrom, 11 ASS) erlitten 55,6% (n=5) der Nafazatrom-Patienten einen Reverschluß an ihrem lysierten und dilatierten Gefäßsegment, während dies nur bei 9,1% (n=1) der ASS-Patienten auftrat. Bei in etwa gleicher Nebenwirkungsrate wurde erneut die bisher unzureichend zuverlässige Wirksamkeit von ASS in der Re-okklusionsprophylaxe nachgewiesen.

Abschließend kann gefolgert werden, daß weiterhin Acetylsalicylsäure in der Rethrombosierungsprophylaxe zur Vermeidung eines so häufigen Frühverschlusses als generell unverzichtbare Medikation der 1. Wahl angesehen werden muß. Nur in besonderen Einzelfällen wird man einem anderen nebenwirkungsärmeren Präparat wie Pentoxifyllin unter sorgfältiger Abwägung der Risiken den Vorzug geben können, dies gilt vornehmlich für Patienten mit bekannter ASS-Unverträglichkeit.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In zwei prospektiven, randomisierten Doppelblindstudien wurde bei 50 Patienten mit durch Katheterdilatation und bei 20 Patienten mittels lokaler Thrombolyse und Katheterdilatation beseitigten segmentalen arteriellen Stenosen und Verschlüssen im Femoro-Popliteal-Bereich die Wirksamkeit von Pentoxifyllin als Thrombozytenfunktionshemmer im Vergleich zu Acetylsalicylsäure untersucht.

Zielkriterien waren die Verhinderung eines Frühverschlusses, die Lumeneinengung im behandelten Gefäßabschnitt und die unterschiedliche Verträglichkeit der beiden Medikationen. Als Parameter zur Verlaufskontrolle dienten Angiographien vor, während und 14 Tage nach dem Eingriff; daneben Dopplerdruck-Messung, Pulstastbarkeit und Gefäßgeräusche an jenen Zeitpunkten und 1. und 2. Tag post op.

In Studie I (24 Pentoxifyllin/ 26 ASS, 44 Pat. mit Stenose und 6 (3/3) mit Verschuß) waren 37 Behandlungsverläufe zuverlässig durch Angiographien belegt, davon trat bei 2 Patienten der Pentoxifyllin-Gruppe (18) gegenüber 0 aus der ASS-Gruppe (19) ein Reverschuß auf.

In Studie II (10 Pentoxifyllin/10 ASS) kam es bei 9 Patienten zum Reverschuß des lysierten und dilatierten Segments; davon standen 6 Patienten unter Behandlung mit Pentoxifyllin und 3 mit ASS. Die Rethrombosierungsgrade in beiden Gruppen ergab keine wesentlichen Unterschiede.

Die mit der Dopplersonographie, Gefäßpalpation und Gefäßauskultation erhobenen Befunde ergaben weder für die

individuelle Verlaufsbeurteilung noch für die vergleichende Endbeurteilung beider Behandlungsgruppen zuverlässige Resultate, sie konnten nur zur annäherungsweise individuellen Therapieerfolgsbeurteilung unter Vorbehalt herangezogen werden.

In der Verträglichkeit zeigten sich Unterschiede zugunsten von Pentoxifyllin. In Studie II mußte bei 1 ASS-Patienten die Behandlung wegen eines blutenden Duodenalulcus abgebrochen werden gegenüber keiner feststellbaren medikamentenabhängigen Nebenwirkung in der Pentoxifyllin-Gruppe. In Studie I. wurden bei 8 ASS-Patienten Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt festgestellt, aus der Pentoxifyllin-Gruppe gaben 3 Patienten Magenbeschwerden an.

In der Reokklusionsprophylaxe nach intraarteriellen Eingriffen muß deshalb weiterhin Acetylsalicylsäure als adäquate Medikation angesehen werden. In Einzelfällen, z.B. bei Patienten mit Gastrointestinalbeschwerden in der Anamnese kann unter sorgfältiger Abwägung Pentoxifyllin als Alternative angewandt werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ACETTO B.:
Beneficial hemorrheologic therapy of chronic peripheral arterial disorders with pentoxifylline. Results of double blind study versus vasodilator nylidrin.
Am. Heart J. 103: 846, 1982
- 2 ANGELKORT B., MAURIN N., BOATENG K.:
Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease.
Curr. Med. Res. Opin. 6: 255-8, 1975
- 3 ANGELKORT B., KIESEWETTER K., MAURIN N.:
Einfluß von Hämodilution und oraler Pentoxifyllin-Medikation auf Muskeldurchblutung, Fließverhalten und Hämostase des Blutes bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit.
Breddin K. (Hrsg.): Thrombose und Atherogenese, Baden-Baden, 1981
- 4 ANGELKORT B., DOPPELFELD E.:
Zur Behandlung der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit. Klinische Studie mit einer neuen galenischen Zubereitung von Pentoxifyllin (Trental 400).
Med. Klinik 73: 791-7, 1978
- 5 ASSMANN G.:
Früherkennung von Krankheiten als Schlüssel zur Kostendämpfung.
Münch. med. Wschr. 123, 109 (1981)
- 6 BAKER R., PITNEY W.R.:
How much aspirin to inhibit platelet function?
Med. J. Austr. Oct. 1982: 376-7, 1982

- 7 BAUMGARTNER H.R.:
Pathogenese und pathologische Anatomie der Thrombose.
Thrombose und Embolie, Schattauer Verlag, Stuttgart-
New York, 1983: 15-36
- 8 BERCOFEC-VALENA A.:
Studie zur Frage der Wirksamkeit von Nafazatrom als
Thrombozytenaggregationshemmer.
Dissertation LMU München, 1986
- 9 BOLLINGER A.:
Primär- und Sekundärprophylaxe peripherer arterieller
Durchblutungsstörungen.
Therapie Woche 36, 1775-82, 1986
- 10 BOLLINGER A., BREDDIN K., HESS H. et al.:
Semiquantitative assessment of lower limb atherosclero-
sis from routine angiographic images.
Atherosclerosis 38: 339-46, 1981
- 11 BREDDIN K.:
Die Acetylsalicylsäure in der Prophylaxe und Therapie
thromboembolischer Erkrankungen.
Med. Welt 26 (35): 1499-502, 1975
- 12 BREDDIN K., LOEW D., LECHNER K., ÜBERJE K., WALTER E.:
Secondary prevention of myocardial infarction. A com-
parison of acetylic acid, placebo and phenprocoumon.
Hemostasis 9: 325-44, 1980
- 13 BRUNO J.J.:
The Mechanism of Action of Ticlopidine.
Thromb. Res. Suppl. IV: 59-67, 1983
- 14 BUNTING S., MONCADA S., VANE J.R.:
The prostacycline-thromboxane A_2 -balance: Pathophysio-
logical and therapeutic implications.
British Medical Bulletin 39 (3): 271-6, 1983

- 15 BURCH J.W., STANFORD N., MAJERUS P.W.:
Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by
oral aspirin.
J. Clin. Invest. 61: 314-9, 1978
- 16 CANADIAN COOPERATIVE STUDY GROUP:
A randomised trial of aspirin and sulphinpirazone in
threatened stroke.
N. Engl. J. Med. 299: 53-9, 1978
- 17 CHESEBRO J.H. et al.:
Benefit of perioperative Dipyridamole plus Aspirin
for late postoperative aortocoronary vein graft patency.
Circulation 66: Suppl.II, II-94, 1982
- 18 DECKMYN H., HOUTE E. VAN, VERSTRAETE M., VERMYLEN J.:
Manipulation of the local thromboxane and prostacyclin
balance in vivo by the antithrombotic compounds dozoxi-
ben, acetylsalicylic acid and nafazatrom.
- 19 DRUG INFORMATION 85 Suppl. A:
Hemorrhologic Agents 20: 24, Pentoxifylline.
American Hospital Formulary Service, American Society
of Hospital Pharmacists, P.23A-26A, 1985
- 20 EHRESMANN U., ALEMANY J., LOEW D.:
Prophylaxe von Rezidivverschlüssen nach Revaskulari-
sationseingriffen mit Acetylsalicylsäure.
Med. Welt 28 (26): 1157-62, 1977
- 21 EHRLY A.M.:
Effects of orally administered pentoxifylline on
muscular oxigen pressure in patients with intermittent
claudication.
Silver I.A. et al. (editors): Oxygen transport to tissue,
III: 401, 1978, Plenum Public Corp., New York

- 22 EMMONS P.R., HARRISON M.G.J., HONOUR A.J., MITCHELL J.R.A.:
Effect of Pyrimidopyrimidine derivative on thrombus formation in the rabbit.
Nature (Paris) 208: 255-7, 1965
- 23 FISCHER S., STRUPPEN M., WEBER P.C.:
In vivo and in vitro effects of nafazatrom, an anti-thrombotic compound, on arachidonic acid metabolism in platelets and vascular tissue.
Biochem. Pharm. 32 (14): 2231-6, 1983
- 24 FRANKE H., CHOWANETZ W., GERHARDT K.H., SCHRAMM A.:
Die Besonderheiten der Herz- und Kreislauferkrankungen im Alter.
Internist. Prax. 21,1 1981
- 25 FROST H., HESS H., RICHTER I.:
Untersuchungen zur Pathogenese der arteriellen Verschlusskrankheiten.
Klin. Wschr. 46 (20): 1099-103, 1968
- 26 FUSTER V.:
Role of platelets in the development of atherosclerotic disease and possible interference with platelet inhibitor drugs.
Lancet, Oct. 30, 1980: 947-7, 1980
- 27 HALUSHKA P.V., DOLLERY C.T., Mc DERMOT J.:
Thromboxane and Prostacycline in Disease, a Review.
Quarterly J. of Med., New Series L II 208: 461-70, 1983
- 28 HANLEY S.P., COCKBILL S.R., BEVAN J., HEPTINSTALL S.:
Differential inhibition by low-dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis.
Lancet, May 2, 1981: 969-71, 1981

- 29 HARKER L.A., RITCHIE J.L.:
The role of platelets in acute vascular events.
Circulation 62, Suppl. V, 1980
- 30 HARKER L.A., KADATZ R.A.:
Mechanism of Action of Dipyridamole.
Thromb. Res. Suppl. IV: 39-46, 1983
- 31 HERSKOVITS E. et al.:
Präventive Behandlung der transitorischen zerebralen
Ischämie: Randomisierte Vergleichsstudie von Pentoxi-
fyllin gegen herkömmliche Aggregationshemmer.
European Neurology 24: 73-81, 1985
- 32 HESS H., MARSHALL M., MALLASCH M.:
Eine einheitliche Theorie der Morphogenese aller ob-
literierenden Angiopathien.
VASA 4 (3): 373-385, 1974
- 33 HESS H.:
Wechselwirkungen zwischen Gefäßwand und Blut und ihre
Bedeutung für die Entstehung und Behandlung arteri-
eller Durchblutungsstörungen.
Arzneim. Forsch./Drug Res. 31 (119): 2032-5, 1981
- 34 HESS H., INGRISCH H., MIETASCHK A., RATH H.:
Local low dose thrombolytic therapy of peripheral
arterial occlusions.
N. Engl. J. Med. 307: 1627-30, 1982
- 35 HESS H.:
Die Bedeutung der Gefäßwandbluthomöostase für die
Pathogenese, Therapie und Prophylaxe der obliterie-
renden Angiopathien.
Colfarit-Symposion Mainz 1980

- 36 HESS H., MARSHALL M.:
Die Bedeutung der Thrombozyten bei der Entstehung und
Behandlung arterieller Zirkulationsstörungen.
Therapie Woche 29: 4495-4502, 1979
- 37 HESS H.:
Pro-Contra: Entstehung der Arteriosklerose.
Internist 22: 658-60, 1981
- 38 HESS H.:
Wann Antikoagulantien, wann Aggregationshemmer?
Z. Medical Tribune 14: 45, 1986
- 39 HESS H., MIETASCHK A., DEICHSEL G.:
Drug-induced inhibition of platelet function delays
progression of peripheral occlusive arterial disease.
Lancet, Feb. 23, 1985: 415-9, 1985
- 40 HESS H.:
Thrombozytenaggregationshemmung, Antikoagulation und
Fibrinolyse in Prophylaxe und Therapie des Frühver-
schlusses.
Krankenhausarzt 55: 262-5, 1982
- 41 HESS H., HÜJLER-FASSBENDER H., INGRISCH H., MIETASCHK A.:
Verhütung von Wiederverschlüssen nach Rekanalisation
obliterierter Arterien mit der Kathetermethode.
Dtsch. Med. Wochenschr. 50: 1994-7, 1978
- 42 HOKANA Y. et al.:
Effect of levamisole on aggregation of platelets
stimulated with compounds associated with prosta-
glandin synthetic pathway.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 19:141, 1978

- 43 KADATZ R.A.:
Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronar-
erweiternden Substanz Diprymidin.
Arzneim. Forsch./Drug Res. 9: 39-45, 1959
- 44 KATSUMURA T. et al.:
Therapeutic Effect of Ticlopidine, a new inhibitor of
platelet aggregation on chronic arterial occlusive
disease, a double-blind study versus placebo.
Angiology 33 (6): 357-67, 1982
- 45 LUCAS M.A.:
Prevention of postoperative thrombosis in peripheral
arteriopathies, pentoxifylline versus conventional
antiaggregants: A six-month randomized study.
Angiology 35: 443-50, 1984
- 46 MANRIQUE R.V., MANRIQUE V.:
Platelet resistance to prostacycline. Enhancement of
the antiaggregatory effect of prostacycline by pent-
oxifylline.
Angiology 38, No. 2, 1978
- 47 MARKS G.S.:
Determinants of the pharmacokinetics of antithrombotic
drugs.
Thromb. Res. Suppl. IV: 17-27, 1983
- 48 MONCADA S., VANE J.:
Arachidonic acid metabolites and the interactions
between platelets and blood-vessel wall.
N. Engl. J. Med. 300: 1142-7, 1979
- 49 MONCADA S. et al.:
An enzyme isolated from arteries transforms prosta-
glandin endoperoxides to an unstable substance that
inhibits platelet aggregation.
Nature 263: 663-5, 1976

- 50 MONCADA S., KORBUT R.:
Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors
act as antithrombotic agents by potentiating endo-
genous prostacyclin.
Lancet, June 17, 1978: 1286-9, 1978
- 51 MONCADA S., BUNTIN S., MULLANE P.T., VANE J.R.:
Imidazole, a selective inhibitor of thromboxane
synthetase.
Prostaglandins 13 (14): 2231-6, 1983
- 52 NEEDLEMANN P., WYCKE A., RAZ A.:
Platelet and blood vessel arachidonate metabolism
and interactions.
J. Clin. Invest. 63: 345-9, 1979
- 53 OEHLER G., SCHÜNDORF T.H., MATTHIAS F.R.:
Blutgerinnung und Thromboseentstehung.
Med. Welt 38: 1034-7, 1987
- 54 OEHLER G.:
Die Behandlung mit Antikoagulantien und Aggregations-
hemmern.
Ärzte Lab. 27: 297-304, 1981
- 55 OSTENDORF P.:
Was ist gesichert in der Therapie mit Plättchen-
aggregationshemmern?
Internist 20: 585-98, 1979
- 56 OTT E., LECHNER H., KÖRNER E.:
Hämorrhheologische Therapie cerebraler reversibler
ischämischer Episoden mit Pentoxifyllin (Trental).
5. Jahrestagung Angiolog. Ges. Deutschl., Österr.,
Schweiz; Berlin 1985

- 57 PACKHAM M.A., MUSTARD J.F.:
Pharmacology of platelet-affecting drugs.
Circulation 62, Suppl.V: 26-40, 1980
- 58 PERSANTIN-ASPIRIN STUDY RESEARCH GROUP:
Persantin and aspirin in coronary heart disease.
Circulation 62: 449-61, 1980
- 59 RAITHEL D., KASPRZAK P., NOPPENY T.:
Rezidivprophylaxe nach femoro-poplitealer Rekonstruktion mit PTFE-Prothesen. Vergleichsstudie Pentoxifyllin gegen Acetylsalicylsäure.
Med. Welt 37: 664-7, 1986
- 60 RADTKE H., KIESEWETTER H., ROGGENKAMP H.G., JUNG F.:
Zur rheologischen Wirksamkeit von Naftidrofuryl und Pentoxifyllin.
Med. Welt 34: 65-8, 1983
- 61 REICH T. et al.:
Pentoxifylline in the treatment of intermittent claudication of the lower limbs.
Angiology Vol. 35 No.7: 389-95, 1984
- 62 REUTER H.D.:
Blutplättchen.
Z. Allg. Med. 59: 311-9, 1983
- 63 ROSS R., GLOMSET J., KARIYA B., HARKER L.:
A platelet dependant serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71 (4): 1207-10, 1974
- 64 RUDOWSKY G., BROCK F.E., ULRICH M., NOBBE F.:
Behandlung von Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit (Stadium II) mit Pentoxifyllin.
Med. Klinik 74: 1093-6, 1979

- 65 SCHRÖER R.H.:
Antithrombotic potential of pentoxifylline. A hemorheologically active drug.
Angiology Vol.36 No.6:388-94, 1985
- 66 STERNITZKY R., ESIGE K.:
Klinische Untersuchung der Wirkungen von Pentoxifyllin bei Patienten mit schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
Curr. Med. Res. Opin. 9: 602-10, 1985
- 67 TAI H.H., YUAN B.:
On the inhibitory potency of imidazole and its derivatives on thromboxane synthetase.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 236, 1978
- 68 THIESSEN J.J.:
Aspirin: Plasma concentration and effects.
Throm. Res. Suppl.IV: 105-11, 1983
- 69 VERMYLEN J., CHAMONE D.A.F., VERSTRAETE M.:
Stimulation of prostacyclin release from vessel wall by Nafazatrome, an antithrombotic compound.
Lancet, March 10, 1979: 518-20
- 70 VÖLKER D.:
Behandlung von Arteriopathien mit Trental 400.
Med. Welt 29: 1244-7, 1978
- 71 WALLIES R.B.:
Mechanism of action of sulphinpyrazone.
Thromb. Res. Suppl.IV: 31-8, 1983
- 72 WEHMEIER A., SCHNEIDER W.:
Thrombozytenfunktionshemmung als therapeutisches und prophylaktisches Prinzip.
Inn. Med. 12: 187-203, 1985

- 73 WEISS H.J.:
Platelet physiology and abnormalities of platelet
function.
N. Engl. J. Med. 293: 531-41, 580-8, 1975
- 74 WEKSLER B.B. et al.:
Differential inhibition by aspirin of vascular and
platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic
patients.
N. Engl. J. Med. 308 (14): 800-5, 1983
- 75 WONG P.Y.-K., SUN F.F., Mc GIFF J.C.:
Metabolism of prostacyclin in blood vessels.
J. Biol. Chem. 253 (16): 555-7, 1978
- 76 ZEITLER E.:
Wirkung verschiedener Medikamente zur Verhütung des
Reverschlusses nach Katheter-Desobliteration nach
Dotter.
Med. Welt 28: 1377-9, 1976

LEBENS LAUF

Martin von Wachter	geboren am 24.6.1961 in München
Eltern:	Dr. med. Albrecht von Wachter Internist Dr. med. Ingrid von Wachter Ärztin
Volksschule	Gebeleschule München 1967-71
Gymnasium	Wilhelmsgymnasium München 1971-80, Abitur Mai 1980
Studium der Medizin	Ludwig-Maximilians-Universität München 1981-87
Ärztliche Vorprüfung	März 1983
Ärztliche Prüfung	24.6.1987
Approbation	02.7.1987
Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Pathologie der Universität München seit 1. Februar 1988	

